

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 10324702 A

(43) Date of publication of application: 08 . 12 . 98

(51) Int. Cl

C08B 37/10
A61K 31/725
A61L 33/00
C08F 12/22
C08F 16/14
C08F 18/04
C08F 26/00
C08F 28/00
C08F246/00

(21) Application number: 10134023

(71) Applicant: HUELS AG

(22) Date of filing: 15 . 05 . 98

(72) Inventor: WULFF GUENTER
ANDERS CHRISTINE DR
BELLMANN SUSANNE
BROCK ACHIM

(30) Priority: 15 . 05 . 97 DE 97 19720369
14 . 01 . 98 DE 98 19801040

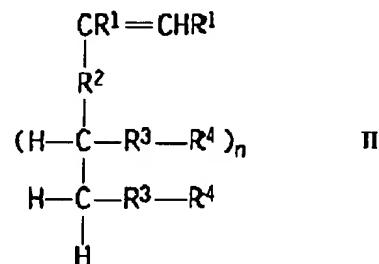
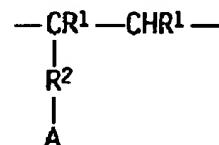
(54) HEPARINOID HOMOPOLYMER OR COPOLYMER,
AND ITS PRODUCTION AND USE

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound useful for medical products, e.g. cardiac valves, catheters, autoscopes, drainage tubes, which are in contact with the blood.

SOLUTION: This compound is a heparinoid homopolymer or copolymer having a repetition unit shown by formula I (R¹ is H or methyl; R² is a crosslinking element; and A is sulfated polyol, polyamine, (poly)amine(poly)ol or the like), preferably a repetition unit shown by formula II (R³ is O or NH; R⁴ is H or SO₃-Na⁺, at least one of R⁴'s being SO₃-Na⁺; and (n) is 4 or 5), e.g. O-sulfated-1-hydroxy-1-desoxy-1-(4-vinylphenyl)-D-glucosidomanno-pentitol. The monomer shown by formula II is obtained by acetalizing the hydroxy group in, e.g. D-glucosidomanno-1,5-lactone, converting the resultant (cyclo)lactoned into the (open-chain)methyl ester by the aid of methanol, reducing the resultant isomer mixture, cleaving the carbon chain by the aid of an oxidant, and introducing vinyl functional group by the Grignard reaction.



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-324702

(43)公開日 平成10年(1998)12月8日

(51)Int.Cl.⁶

C 08 B 37/10

A 61 K 31/725

A 61 L 33/00

C 08 F 12/22

16/14

識別記号

ACB

F I

C 08 B 37/10

A 61 K 31/725

A 61 L 33/00

C 08 F 12/22

16/14

ACB

A

審査請求 未請求 請求項の数30 OL (全 23 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平10-134023

(71)出願人 390009173

ヒュールス アクチエンゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国、デ-45764 マルル、
パウル-ハウマンーストラーゼ、1

(31)優先権主張番号

19720369.8

(72)発明者 ギュンター ヴルフ

ドイツ連邦共和国 エルクラート モムゼ
ンシュトラーゼ 20

(32)優先日 1997年5月15日

(33)優先権主張国 ドイツ (DE)

(72)発明者 クリストイアーネ アンデルス

(31)優先権主張番号 19801040.0

ドイツ連邦共和国 ハルテルン ピルケン
リート 25

(32)優先日 1998年1月14日

(74)代理人 弁理士 矢野 敏雄 (外3名)

(33)優先権主張国 ドイツ (DE)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヘパリン類似ホモポリマーまたはコポリマー、その製造および使用

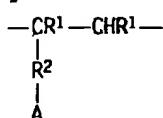
(57)【要約】

【課題】 ヘパリン類似ホモポリマーまたはコポリマ

ー、その製造および医学的用途への使用。

【解決手段】 式 I :

【化1】



I

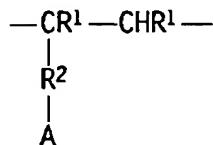
【式中、R¹は、いずれも独立して、水素またはメチル基、R²は、架橋要素、およびAは、硫酸化ポリオール基、ポリアミン基または(ポリ)アミン(ポリ)オール基を表し、これは、場合によれば1種またはそれ以上のアセタール化またはアミナール化したカルボニル官能基を有している】の反復単位を有するヘパリン類似ホモポリマーまたはコポリマーにより解決される。

【作用】 血液と接触する物体の被覆に適する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式I:

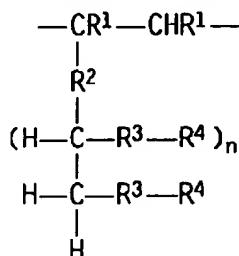
【化1】



I

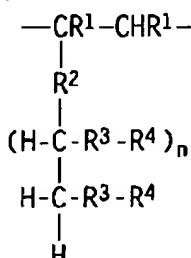
〔式中、R¹は、いずれも独立して、水素またはメチル基、R²は、架橋要素、およびAは、硫酸化ポリオール基、ポリアミン基または(ポリ)アミン(ポリ)オール基を表し、これは、場合によれば1種またはそれ以上のアセタール化またはアミナール化したカルボニル官能基を有している〕の反復単位を有するヘパリン類似ホモポリマーまたはコポリマー。

【請求項2】 R¹は、いずれも水素を表し、R²は、無機性または有機性であり、かつO、S、SO、SO₂またはNR'〔式中、R'は炭素原子1~12個を有する炭化水素基を表す〕、二価の有機基、殊には脂肪族、脂環式または芳香族で炭素原子10個以下を有する炭化水素基、カルボンエステル架橋-O-CO-、カルボンアミド架橋-NR'-CO-またはウレタン架橋-O-CO-NR'〔式中、R'は上記のものを表す〕またはC-C単結合を表し、および/またはAは、一価の基を表*



IIIa

〔式中、R¹およびR²は、請求項1から4に記載のものを表し、R³は、OまたはNH、R⁴は、水素または基-SO₂-Na⁺を表し、かつnは、4または5を表し、ただし、少なくとも1個の置換基R¹は基-SO₂-Na⁺である〕の反復単位を有する、請求項2から4までのいずれか1項に記載のポリマー。※



IVa

〔式中、R¹、R²、R³、R⁴およびnは、請求項1から4に記載のものを表し、ただし、(1)分子当たり少なくとも1回は、同じ炭素原子に結合している置換基Hおよび-R³-R⁴がその炭素原子と一緒にカルボニル官能

* し、これは少なくとも1個の基-O-SO₂-M' (O-スルフェート基) または-NH-SO₂-M' (N-スルフェート基またはアミドスルフェート基) を有する少なくとも2個のヒドロキシル基および/またはアミノ基を有する化合物から誘導され、その際、M'はアルカリ金属イオンを表し、かつ場合によれば追加して少なくとも1個のカルボニル官能基を有し、これはテトラヒドロフラン環ならびにピロリジン環(いずれも5員環) またはピラン環ならびにペンタメチレンイミン環(いずれも6員環) を分子内に構成してアセタール化ならびにアミナール化されている、請求項1に記載のポリマー。

【請求項3】 R²が、炭素原子10個以下を有する脂肪族、脂環式または芳香族の炭化水素基を表し、および/またはAが、炭素原子2~8個を有する化合物〔式中、M'はナトリウムイオンを表す〕から誘導され、かつ分子内にアセタール化またはアミナール化カルボニル官能基1個または2個を有する、請求項2に記載のポリマー。

【請求項4】 Aが、炭素原子5個または6個を有する化合物から誘導される、請求項2または3に記載のポリマー。

【請求項5】 式IIIa:

【化2】

※ 【請求項6】 反復単位がペンチトールから誘導されている、請求項5に記載のポリマー。

【請求項7】 反復単位がヘキシトールから誘導されている、請求項5に記載のポリマー。

【請求項8】 式:

【化3】

基C=Oを形成し、これはヒドロキシル官能基ならびにアミノ官能基を介してカルボニル官能基に関して3位にテトラヒドロフラン環ならびにピロリジン環を形成、またはヒドロキシル官能基ならびにアミノ官能基を介して

カルボニル官能基に関して4位にピラン環ならびにペントメチレンイミン環を形成するように分子内でアセタール化ならびにアミナール化されており、かつ(2)少なくとも1個の置換基R⁴は、基-SO₃-Na⁺である]の反復単位を有する、請求項2から4までのいずれか1項に記載のポリマー。

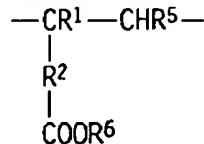
【請求項9】 反復単位が、分子内のアセタール化ならびにアミナール化カルボニル官能基を1個または2個有する、請求項8に記載のポリマー。

【請求項10】 R²が、炭素原子1~4個を有するアルキレン基、フェニレン基またはC-C-単結合を表す、請求項5から9までのいずれか1項に記載のポリマー。

【請求項11】 反復単位がペントースから誘導されている、請求項8から10までのいずれか1項に記載のポリマー。

【請求項12】 反復単位がヘキソースから誘導されている、請求項8から10までのいずれか1項に記載のポリマー。

【請求項13】 1~4個の置換基R⁴が、-O-SO₃- * 20

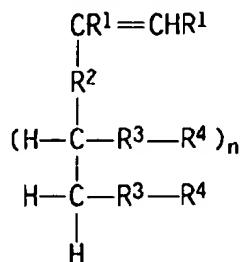


〔式中、R¹およびR²は、請求項1から4に記載のものを表し、R⁶は、水素、メチル基または基-R²-COO R⁶、かつR⁶は、水素またはナトリウムイオンを表す〕の別の反復単位から成るコポリマーである、請求項15から17までのいずれか1項に記載のコポリマー。

【請求項19】 反復単位VIIIa中のカルボキシル基および/またはカルボキシレート基と、反復単位I、IIIaまたはIVa中のO-スルフェート基および/またはN-スルフェート基の和とのモル比が、100:1から1:100である、請求項18に記載のコポリマー。

【請求項20】 さらに、スルフェート基あるいはカルボキシル基またはカルボキシレート基を有していない少なくとも1個の反復単位を有する、請求項15から19までのいずれか1項に記載のコポリマー。

【請求項21】 分子量が5000から150000※



〔式中、R¹およびR²は、請求項1から4に記載のもの

*-Na⁺ (O-スルフェート) および/または-NH-SO₃-Na⁺ (N-スルフェート) を表す、請求項5から12までのいずれか1項に記載のポリマー。

【請求項14】 式I、IIIaまたはIVaに相当する反復単位1個のみを有するホモポリマーである、請求項1から13までのいずれか1項に記載のポリマー。

【請求項15】 式I、IIIaまたはIVaに相当する反復単位少なくとも2個から成るコポリマーである、請求項1から13までのいずれか1項に記載のポリマー。

【請求項16】 O-スルフェート基のみを有する反復

単位IIIaまたはIVaを有し、かつRに隣接するN-スルフェート基を有する別の反復単位IIIaまたはIVaを有する、請求項15に記載のコポリマー。

【請求項17】 両方の種のモル比が、1:100から100:1である、請求項15に記載のコポリマー。

【請求項18】 少なくとも1個の式I、IIIaまたはIVaに相当する反復単位および少なくとも1個の一般式VIIIa:

【化4】

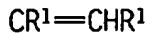
VIIIa

※である、請求項1から20までのいずれか1項に記載のホモポリマーまたはコポリマー。

【請求項22】 分子量が50000から800000である、請求項21に記載のホモポリマーまたはコポリマー。

【請求項23】 式II:

【化5】



|

R²

|

A

II

〔式中、R¹、R²およびAは、請求項1から4に記載のものを表す〕のスルフェート基を有するモノマー。

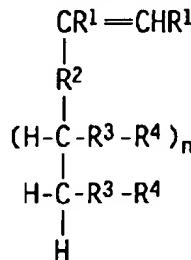
【請求項24】 式IIに含まれる式III:

【化6】

III

を表し、R³は、OまたはNH、R⁴は、水素または基-

$\text{SO}_3-\text{Na}'$ を表し、かつ n は、4または5を表し、た
だし、少なくとも1個の置換基 R' は基 $-\text{SO}_3-\text{Na}'$
である]に相当する、請求項23に記載のスルフェート*



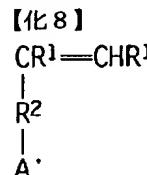
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および n は、請求項24に記載のものを表し、ただし、(1)分子当たり少なくとも1回は、同じ炭素原子に結合している置換基 H および $-\text{R}^3-\text{R}^4$ がその炭素原子と一緒にカルボニル官能基 $\text{C}=\text{O}$ を形成し、これはヒドロキシル官能基ならびにアミノ官能基を介してカルボニル官能基に関して3位にテトラヒドロフラン環ならびにピロリジン環を形成、またはヒドロキシル官能基ならびにアミノ官能基を介してカルボニル官能基に関して4位にピラン環ならびにペンタメチレンイミン環を形成するように分子内でアセタール化ならびにアミナール化されており、かつ(2)少なくとも1個の置換基 R' は、基 $-\text{SO}_3-\text{Na}'$ である]に相当する、請求項23に記載のスルフェート基を有するモノマー。*

* 基を有するモノマー。

【請求項25】 式IIに含まれる式IV:
【化7】

IV

※ 【請求項26】 式V、VIまたはVII:

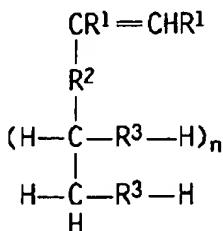


V

[式中、 R^1 および R^2 は、請求項1から4に記載のものを表し、かつ A' は、非硫酸化ポリオール基、ポリアミン基または(ポリ)アミン(ポリ)オール基を表し、これらは、場合によれば1種またはそれ以上のアセタール化またはアミナール化カルボニル官能基を有する];

【化9】

20

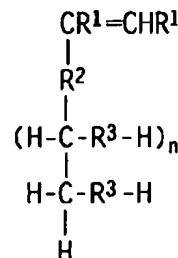


VI

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および n は、請求項24に記載のものを表す];

★ 【化10】

★



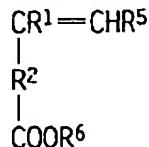
VII

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および n は、請求項25に記載のものを表し、ただし、分子当たり少なくとも1回は、同じ炭素原子に結合している置換基 H および $-\text{R}^3-\text{H}$ がその炭素原子と一緒にカルボニル官能基 $\text{C}=\text{O}$ を形成し、これはヒドロキシル官能基ならびにアミノ官能基を介してカルボニル官能基に関して3位にテトラヒドロフラン環ならびにピロリジン環を形成、またはヒドロキシル官能基ならびにアミノ官能基を介してカルボニル官能

基に関して4位にピラン環ならびにペンタメチレンイミン環を形成するように分子内でアセタール化ならびにアミナール化されている]のスルフェート基を有していないないモノマーにおいて、1-(4-ビニルフェニル)-D-グルコ(D-マンノ)-ペニチトール、6-(4-ビニルフェニル)-D,L-グリセロ- α , β -D-ガラクトピラノース、1-(4-ビニルフェニル)-D-マンノ(D-グルコ)-ヘキスロ-2,6-ピラノースお

より1-ビニル- β -D-フルクトピラノースは除外することを特徴とする、硫酸基を有していないモノマー。

【請求項27】 請求項1から22までのいずれか1項に記載のヘパリン類似ホモポリマーまたはコポリマーの製造方法において、少なくとも1種の請求項23から2*



【式中、R¹、R²、R⁵およびR⁶は、請求項18に記載のものを表す】の別のモノマーおよび/または場合によれば少なくとも1種のスルフェート基およびカルボキシル基またはカルボキシレート基を有していないビニルモノマーIXをラジカル開始共重合することを特徴とする、ヘパリン類似ホモポリマーまたはコポリマーの製造方法。

【請求項28】 医学的使用のための物体の被覆のための、請求項1から22までのいずれか1項に記載のヘパリン類似ホモポリマーまたはコポリマーの使用。

【請求項29】 請求項1から22までのいずれか1項に記載のヘパリン類似ホモポリマーまたはコポリマーから成る被覆を特徴とする、医学的使用のための製品。

【請求項30】 製品が、心臓弁、プロテーゼ、インプラント、カテーテル、内視鏡、酸素供給器、透析膜または管であることを特徴とする、請求項29に記載の製品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、ヘパリン類似、硫酸化モノマーを有するホモポリマーまたはコポリマー、これらのホモポリマーまたはコポリマーの製造方法ならびに医学的用途へのこれらの利用に関する。本発明は、さらに、ヘパリン類似ポリマーの製造のための中間製品としての硫酸化モノマーならびにその前段階物質にも関する。

【0002】

【従来の技術】

1. 従来の技術

ヘパリンとして、分子量約17000を有しO-硫酸化およびN-硫酸化されているD-グルコサミンおよびD-グルクロン酸から成る公知のグリコサミノグリカン（あるいはムコ多糖体）が呼ばれている。D-グルコサミンおよびD-グルクロン酸は、いずれも1, 4-グリコシド結合の二糖類下部構成単位を構成し、これらはさらに分子量に相当する数が1, 4-グリコシド性に結合してヘパリンとなる。ヘパリンは、抗凝血剤として作用し、血液の凝固を阻止する。薬剤として、ヘパリンは、血栓塞栓症の治療および予防に、多くの場合に水に易溶性ナトリウム塩の形で使用されている。ヘパリンはしば

* 5までのいずれか1項に記載のスルフェート基を有するモノマーおよび場合によれば少なくとも1種の一般式V

I I I :

【化11】

VIII

※しばしばポリマー上に吸着させ、このような「無毒化」されたポリマーは、医学的利用の際に血液と接触する物品、例えば心臓弁、カテーテル、内視鏡およびドレナージ管に好適である。しかし、多くは、血液がポリマー材料と接触するような手術の場合であり、予防的にヘパリンを血液に直接付加える場合である。

【0003】

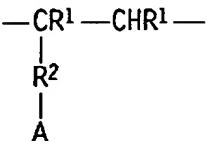
【発明の構成】

2. 本発明によるヘパリン類似ポリマー

本発明により、式I:

【0004】

【化12】



I

【0005】 【式中、R¹は、いずれも独立して、水素またはメチル基、R²は、架橋要素、およびAは、硫酸化ポリオール基、ポリアミン基または（ポリ）アミン（ポリ）オール基を表し、これは、場合によれば1種またはそれ以上のアセタール化またはアミナール化したカルボニル官能基を有している】の反復単位を有するヘパリン類似ホモポリマーまたはコポリマーを提供する。

【0006】 式Iの反復単位中で、R¹は有利には水素を表す。

【0007】 架橋要素R²は、有機または無機性であってもよく、かつ有利にはO、S、SO、SO₂またはN R' 【式中、R'は、炭素原子1~12個を有する炭化水素基を表す】、二価有機基、殊には炭素原子10個以下を有する脂肪族、脂環式または芳香族炭化水素基、カルボンエステル架橋-O-CO-、カルボンアミド架橋-NR'-CO-またはウレタン架橋-O-CO-NR' 【式中、R'は上記のものを表す】、またはC-C-単結合を表す。

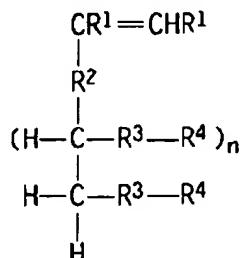
【0008】 基Aは、少なくとも2個のヒドロキシル基および/またはアミノ基および有利には2~8個、殊には5個または6個の炭素原子を有する化合物から誘導され、少なくとも1個の-O-SO₂-M' (O-スルフェート基) または-NH-SO₂-M' (Nスルフェート基

またはアミドスルフェート基)を有し〔式中、Mは、アルカリ金属イオン、殊にはナトリウムイオンを表す〕、かつ場合によれば追加して少なくとも1個、有利には1個または2個のカルボニル官能基を有し、これはテトラヒドロフラン環ならびにピロリジン環(いずれも5員環)またはピラン環ならびにペントメチレンイミン環(いずれも6員環)を形成して分子内でアセタール化またはアミナール化されている。

【0009】基Aを誘導できる化合物には、なかでもエチレングリコール、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ネオペンチルグリコール、グリセリン、グリセリンアルデヒド、トリメチロールプロパン、ペントエリトリトール、エリトロース、エリトリトール、トレオース、トレイトール、ヘプタノース、ヘプチトール、オクタノース、オクチトール、ならびに殊には炭素原子5個または6個を有する单糖類(ペントースまたはヘキソース)およびアルデヒド基またはケト基を有する单糖類(アルドースまたはケトース)ならびにこれらに従属する糖アルコール(ペントトールまたはヘキシトール)が挙げられる。

【0010】本発明によるヘパリン類似ホモポリマーまたはコポリマーは、有利には、膜浸透法で測定して分子量5000~1500000、殊には5000~80000を有する。これらは、ヘパリンと同様に利用でき、かつ殊には医学的用途のためのポリマーから成る対象物の被覆に好適である。これらの一一部は、ヘパリン自体よりも強い抗凝血作用を有する。トロンビン時間(TZ)および血液凝固時間(PTT=部分トロンボプラスチン時間)は、従って長くなる。その上、本発明によるヘパリン類似ポリマーの抗凝血作用は、ヘパリンよりも長く継続する。明らかに、この新規のポリマーは、非生理的物質であって、ヘパリナーゼによる分解は困難であり、これはポリマー鎖の基Aの非グリコシド性結合に起因すると考えられる。これとは反対に、ヘパリンのグリコシド結合は、容易に分解できる。

【0011】ヘパリン類似ホモポリマーまたはコポリマー*



【0017】〔式中、R¹およびR²は、有利なものも含み上記のものを表し、R³は、OまたはNH、R⁴は、水素または基-SO₃-Na⁺を表し、かつnは、4または5を表し、ただし、少なくとも1個の置換基R¹は基-SO₃-Na⁺である〕に相当する。

【0018】モノマーIIIの中で、R¹は有利には炭

* 一は、すでに特性基R¹およびAを有するモノマーまたはコモノマーの重合により構成できる。あるいは、好適なポリマーを後から目的に沿って変化させてもよい。すなわち、(例えはアセトンを用いるケタール化により)保護されている反復単位を有するポリマーを脱保護し、その後、硫酸化してもよい。基R¹およびAを有するモノマーの重合は、良好な收率および純粋な生成物が得られる巧みな方法であり、従って有利である。基Aが誘導される化合物からの新規のモノマーの製造は、自体公知で以下に説明する反応により実行できる。この製造は、一部は、一貫して良好な收率が得られるかなり多数の段階を通じて行われる。特別な有利さは、中間生成物を精製する必要がなく、かつモノマーも本発明によるホモポリマーまたはコポリマーへの粗生成物としていかなる欠点もなく重合できることにある。

【0012】3. 新規のヘパリン類似ホモポリマーまたはコポリマーのためのモノマー

新規のヘパリン類似ホモポリマーまたはコポリマーの反復単位Iは、式I I :

20 【0013】

【化13】

CR¹=CHR¹

|

R²

|

A

II

【0014】〔式中、R¹、R²およびAは、有利なものも含み式Iに記載のものを表す〕の新規のモノマーに相当する。

30 【0015】3. 1 ペンチトールまたはヘキシトールから誘導されるモノマー

有利なモノマーの種類は、(式I Iに含まれる)式I I I :

【0016】

【化14】

III

※ 素原子1~4個を有するアルキレン基、フェニレン基またはC-C-単結合を表す。

【0019】モノマーIIIに式IIIa:

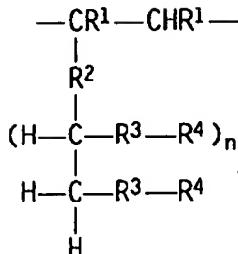
【0020】

【化15】

※50

11

12



IIIa

【0021】〔式中、R¹、R²、R³、R⁴およびnは、有利なものも含み式IIIに記載のものを表す〕の反復単位が相当する。

【0022】式IIIおよび式IIIaにより、炭素鎖の置換基は、立体化学的には束縛されない。記載の表示は、フィッシャー投影には相当しない。

【0023】モノマーIII (および反復単位IIIa) は、基A (式IIによる) として、ペントース、例えばアラビノースまたはヘキソースに再び戻るペントールまたはヘキシトールから誘導された基を有する。これらの基は、少なくとも1個の基—O—SO₃—Na⁺ (O—スルフェート) または—HN—SO₃—Na⁺ (N—スルフェート) を、有利には基R²に隣接して有する。これらは、5個 (ペントール) ならびに6個 (ヘキシトール) 以下のスルフェート基を有していてもよく、有利にはこの基1~4個を有する。同じ基の中にO—スルフェート基およびN—スルフェート基が同時に存在していてもよく、その際、有利にはN—スルフェート基が基R²に隣接して位置する。あるいは、基は一種類のこれらの基のみ、例えばO—スルフェート基のみを有していてもよい。

【0024】3. 1. 1 ペントールから誘導されるモノマーIII

モノマーIIIの製造を、D—グルコノー1, 5—ラクトン₁から出発してペントース、例えばD—アラビノースから誘導されるモノマーIIIへの誘導の特定の場合に関して記載する。しかし、専門家は、この方法を容易に他の好適な原料に適用できる。

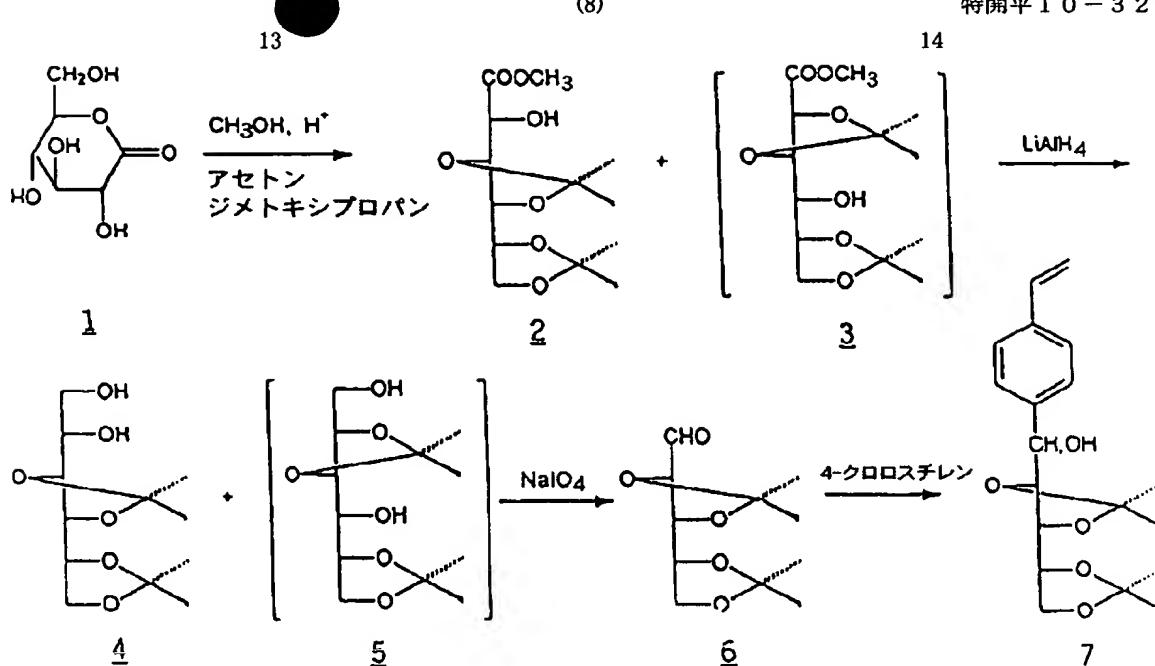
【0025】第一段階において、ラクトン₁のヒドロキ*

* シル基をアセタール化、例えばアセトンを用いて保護し、同時に (環状) ラクトンをメタノールを用いて (開鎖状) メチルエステルに変換する。メチル—3, 4; 5, 6—ジ—O—イソプロピリデン—D—グルコナート₂およびメチル—2, 3; 5, 6—ジ—O—イソプロピリデン—D—グルコナート₃から成る異性体混合物が得られる。この混合物を第二段階において、例えば水素化アルミニウムリチウムを用いて還元して、これによりカルボンエステル官能基がカルビノール官能基となる。再び、異性体混合物、すなわち、3, 4; 5, 6—ジ—O—イソプロピリデン—D—ソルビット₄および2, 3; 5, 6—ジ—O—イソプロピリデン—D—ソルビット₅が得られる。第三段階において、この異性体混合物を酸化剤、例えば過ヨウ素酸ナトリウムを用いて炭素鎖を開裂して単一の化合物であるアラビノースアルデヒド2, 3; 4, 5—ジ—O—イソプロピリデンアルデヒド—D—アラビノース₆に酸化する。引き続く第四段階において、例えば塩化4—ビニルフェニルマグネシウムを用いるグリニヤール反応により、ビニル官能基を導入する。部分保護4—ビニルフェニルペントペントオール、2, 3; 4, 5—ジ—O—イソプロピリデン—1—(4—ビニルフェニル)—D—グルコ (D—マンノ) ペントール₇が得られ、これは以下に略してアラスティと呼ぶ。

【0026】これら1~4の各段階は、下記の反応式を示す図により表される。

【0027】

【化16】



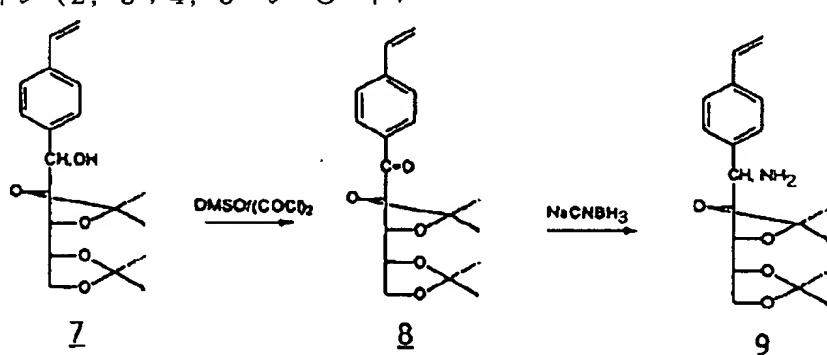
【0028】段階1～3（すなわち化合物6まで）の反応経過は、レーゲリングら(H. Regeling et al., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1987 (106)461)およびジャクソン(D. Y. Jackson, Synth. Commun. 1988(18) 337)に記載されている。段階4（化合物7へ）は、ヴルフら(G. Wu lff et al., Macromol. Chem. Phys. 1996 (197)1285)で始めて公開された。

【0029】アミノ基を1位置に有するアラスティ₇に相当する化合物の製造のために、第一段階においてアラスティを相当するケトン(2, 3; 4, 5-ジ- α -イ*)

* ソプロピリデン- D -アラビノ) - (4-ビニルフェニル) -ケトン8に酸化してもよい。これを第二段階において還元して1-アミノ-1-デスオキシ-2, 3; 4, 5-ジ- O -イソプロピリデン-1-(4-ビニルフェニル)- D -グルコ(D -マンノ)-ペンチトール9に変換する。この反応連鎖は、下記の反応式を示す図により説明される。

[0030]

【化 1 7】

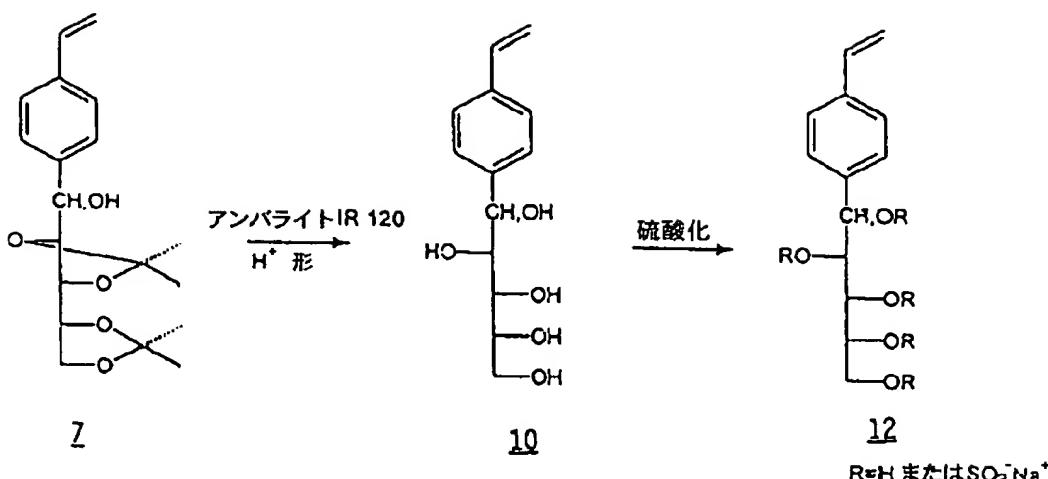


【0031】第一段階において、アラスティ₇は、例えば塩化オキサリルとジメチルスルホキシドを用いて、温度-50℃以下、不活性溶剤中で酸化できる。第二段階における還元的アミノ化は、有利には反応試薬としてシアノヒドロホウ酸ナトリウムを還元剤として用いて、酢酸アンモニウムの存在下、溶剤中で水を遮断して室温において達成される。

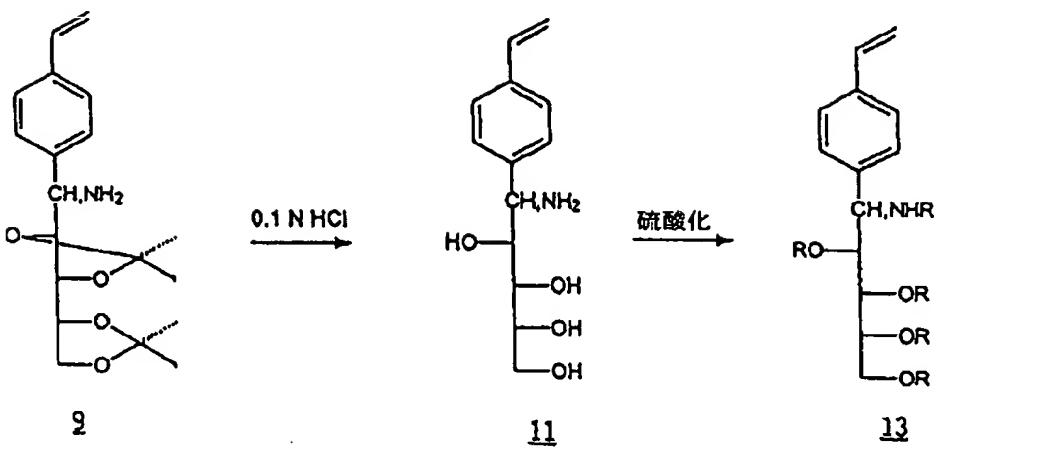
【0032】ヘパリンは、非保護ヒドロキシル基を有し、かつO-硫酸化およびN-硫酸化されている。従つて、化合物7および9は、第一段階で脱保護（脱アセタール）され、第二段階でO-硫酸化またはN-硫酸化さ

れ、これによりこれから製造されたポリマーは、可能な限りヘパリンに近い。脱保護は、ケタールが安定ではない酸性媒体中で起きる。保護された化合物を、例えは希硫酸または酸性イオン交換体と一緒に加熱すると、7から1-(4-ビニルフェニル)-D-グルコ(D-マンノ)-ペンチトール10、および9から1-アミノ-1-デスオキシ-1-(4-ビニルフェニル)-D-グルコ(D-マンノ)-ペンチトール11が得られる。脱保護および引き続く硫酸化は、下記の反応式を示す図で表される。

【化18】



【0034】



【0035】両方の化合物10および11は、有利には三酸化硫黄-ピリジン-錯体を用いて硫酸化される。あらかじめ行った脱アセタール化のために、硫酸化の際には、特定の位置に1個または数個のスルフェート基を有する单一の生成物とはならない。しかし、第一級ヒドロキシル基およびアミノ基が優先して硫酸化されるといわれている。三酸化硫黄のヒドロキシル基ならびにアミノ基に対する好適なモル比の選定により、硫酸化度を制御できる。有利には、平均して1個より多いスルフェート基が分子当たりに導入されるが、これはヘパリンがスルフェート基約2.7個を二糖類単位当たりに有する(モノマー1分子当たりの1.35スルフェート基に相当)からである。脱保護したアミン化合物11の硫酸化により、同時にO-スルフェート基およびN-スルフェート基を分子中に得て、これは目的とするヘパリン類似体に関しては望ましいものである。

【0036】硫酸化は、早すぎる重合を避けるために、有利には室温で実施される。長めの反応期間、例えば100時間以下により、反応は、すべてのOH基ならびにNH₂基の完全な変換となるまで行うことができる。溶

剤としては、例えば過剰のピリジンまたはエーテル、例えばテトラヒドロフランが使用できる。反応生成物のスルフェート基が酸に不安定なので、三酸化硫黄-ピリジン-錯体の添加前の原料溶液に、水と結合性の物質、例えばモレキュラーシーブの添加が推奨される。同じ理由から、反応の終了後に、反応混合物を先ず水、その後に塩基を添加(pHをアルカリ性範囲に維持する)して加水分解することが推奨される。好適な塩基は、例えば、硫酸イオンを同時に析出させる飽和水酸化バリウム溶液である。過剰のバリウムイオンは、例えば、場合によれば注意して溶剤を除去して濃縮した後に、二酸化炭素の導入により沈殿させることができる。炭酸バリウムを識別し、バリウムイオンをナトリウムイオンと交換するために、濾液をNa⁺形のイオン交換カラムに通すか、あるいはイオン交換体を用いて処理する。さらに濃縮した溶液から、冷凍乾燥により、生成物、O-硫酸化1-ヒドロキシ-1-デスオキシ-1-(4-ビニルフェニル)-D-グルコ(D-マンノ)-ペントース-1-2ならびにN-硫酸化およびO-硫酸化1-アミノ-(4-ビニルフェニル)-D-グルコ(D-マンノ)-

ペンチトール1_3が、いずれもナトリウム塩の形で粉末状固体として得られる。

【0037】3. 1. 2 ヘキシトールから誘導されるモノマーI I I

このモノマーの製造は、この場合にも、D-グルコノ-1, 5-ラクトン1から出発し、形式的にヘキソース、すなわちD-グルコースから誘導される二種類のモノマーが得られる別の特定の場合を記載する。しかし、専門家は、この方法を直ちに他の好適な原料に適用し、他の本発明によるモノマーを製造できる。

【0038】D-グルコノ-1, 5-ラクトン1を、先ず第二級アミンとアセトンを酸性媒体中で用いるワンボット反応により、3, 4; 5, 6-ジ-O-イソプロピリデン-D-グルコン酸ジエチルアミド1_4および2, 3; 5, 6-ジ-O-イソプロピリデン-D-グルコン酸ジエチルアミド1_5の位置異性体混合物に変換する。この混合物からグリニヤール反応により、塩化フェニルマグネシウムを用いて、3, 4; 5, 6-ジ-O-イソプロピリデン-1-(4-ビニルフェニル)-ケト-D-グルコース1_6および2, 3; 5, 6-ジ-O-イソプロピリデン-1-(4-ビニルフェニル)-ケト-D-グルコース1_7から成る異性体混合物が得られる。

【0039】異性体混合物1_6、1_7を、例えは水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化アルミニウムリチウムを用いて水添（または還元）し、これにより、二種の位置異性ジアステレオマーの対、3, 4; 5, 6-ジ-O-イソプロピリデン-1-(4-ビニルフェニル)-D-グリセロ-D-グロ（D-イド）-ヘキシトールおよび2, 3; 5, 6-ジ-O-イソプロピリデン-1-(4-ビニルフェニル)-D-グリセロ-D-グロ（D-イド）-ヘキシトール2_0が得られる（下記の反応式を表す図には記載していない）。これは酸性媒体中で脱保護でき、これにより1-(4-ビニルフェニル)-D-グリセロ-D-グロ（D-イド）-ヘキシトール2_1が生成する。硫酸化、例えは上記のように三酸化硫黄-ピリジン-錯体を用いて、これからモノマーI I Iである硫酸化生成物2_2が得られる。

【0040】あるいは、異性体混合物1_6、1_7を例えはシアノヒドロホウ酸ナトリウムおよびアンモニウム塩を用いてアミノ化水添（または還元）できる。これにより二種類の位置異性体のジアステレオマーの対、1-アミノ-1-デスオキシ-3, 4; 5, 6-ジ-O-イソプロピリデン-1-(4-ビニルフェニル)-D-グリセロ-D-グロ（D-イド）-ヘキシトールおよび1-アミノ-1-デスオキシ-2, 3; 5, 6-ジ-O-イソプロピリデン-1-(4-ビニルフェニル)-D-グリセロ-D-グロ（D-イド）-ヘキシトール2_3（下記の反応経路には記載していない）が得られる。この場合にも、これらは酸性媒体中で脱保護でき、これにより、1-アミノ-1-デスオキシ-1-(4-ビニルフ

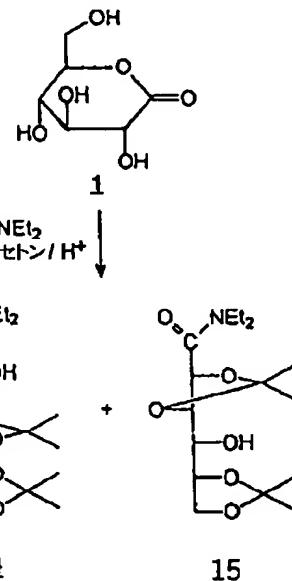
エニル)-D-グリセロ-D-グロ（D-イド）-ヘキシトール2_4が得られる。これは、上記のように、硫酸化生成物2_5に硫酸化され、これは同様にモノマーI I Iである。

【0041】両方の変法において、水添ならびにアミノ化水添と、脱保護の順序は反対にしてもよい。

【0042】上記の反応系列は、下記の反応式を示す図により表されるが、その際、中間段階2_0および2_3は記載していない。

10 【0043】

【化20】



20

【0044】

【化21】

30

40

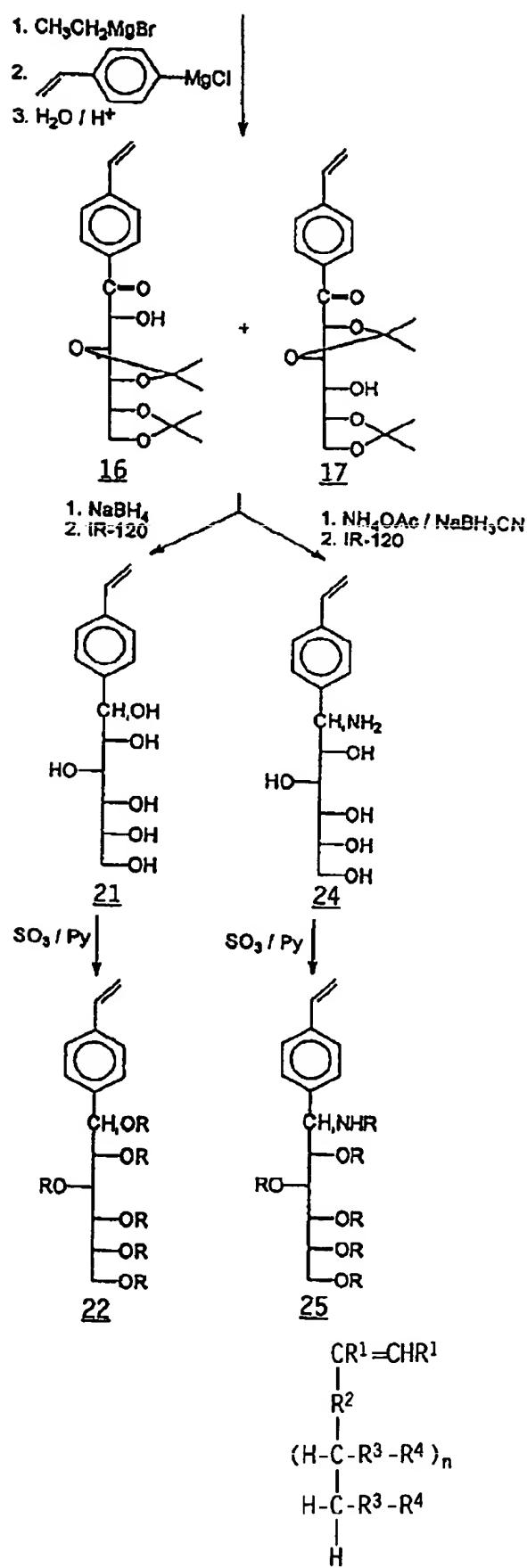
50

【0045】3. 1. 3アセタール化またはアミナール化したカルボニル官能基を有するモノマー

この種類の有利なモノマーは、(式IVに含まれる)式IV:

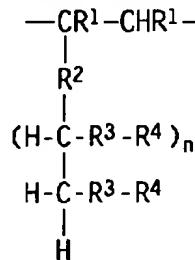
【0046】

【化22】



IV

【0047】〔式中、R¹、R²、R³、R⁴およびnは、有利なものも含み、上記式I-IIに記載のものを表し、ただし、(1)分子当たり少なくとも1回は、有利には分子当たり1回または2回、同じ炭素原子に結合している置換基Hおよび-R³-R⁴がその炭素原子と一緒にカルボニル官能基C=Oを形成し、これはヒドロキシル官能基ならびにアミノ官能基を介してカルボニル基に関して3位にテトラヒドロフラン環ならびにピロリジン環を形成、またはヒドロキシル官能基ならびにアミノ官能基*



【0050】〔式中、R¹、R²、R³、R⁴およびnは、有利なものも含み式I-IIに記載のものを表し、かつ式IVの限定条件も該当する〕の反復単位に相当する。

【0051】モノマーIVも、明らかに式I-IIに相当するが、しかし、限定条件(1)がモノマーIIIとは異なる。モノマーIVは、ペントース(n=4)またはヘキソース(n=5)から誘導される。これらは、硫酸化されたアルドースまたはケトースであって、これらの両者共にそのアセタールならびにアミナールの形で存在していてもよい。式IVは、この場合にも、炭素鎖の実際の立体化学的関係を表しているわけではなく、モノマーIVが誘導されるペントースまたはヘキソースが存在す※

*を介してカルボニル基に関して4位にピラン環ならびにペンタメチレンイミン環を形成するように分子内でアセタール化ならびにアミナール化されており、かつ(2)少なくとも1個の置換基R⁴は、基-SO₃-Na⁺である]に相当する。

【0048】モノマーIVは、(コ)ポリマー中で、式IVa:

【0049】
【化23】

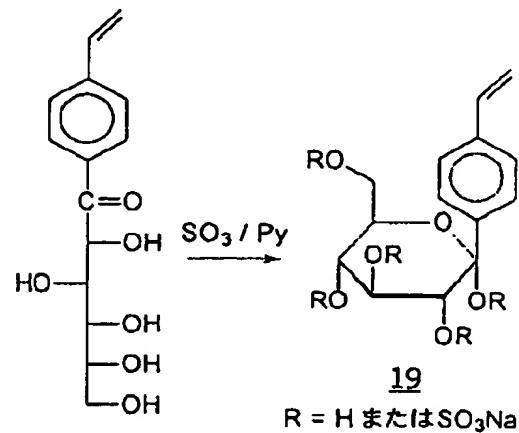
IVa

※るあらゆる立体異性体形を含む。

【0052】モノマーIVは、例えば、先ず3.1.2項に記載のようにして処理して製造できるが、しかし、異性体混合物16、17から、酸性媒体中での脱保護により単一の生成物、すなわち、1-(4-ビニルフェニル)-ケト-D-グルコース18が製造される。これは、そのアセタール形で硫酸化、この場合にも例えば三酸化硫黄-ピリジンを用いて、硫酸化化合物19に変換され、これはモノマーIVである。段階の経過は、下記の反応式を示す図に記載する。

【0053】

【化24】



16

17

18

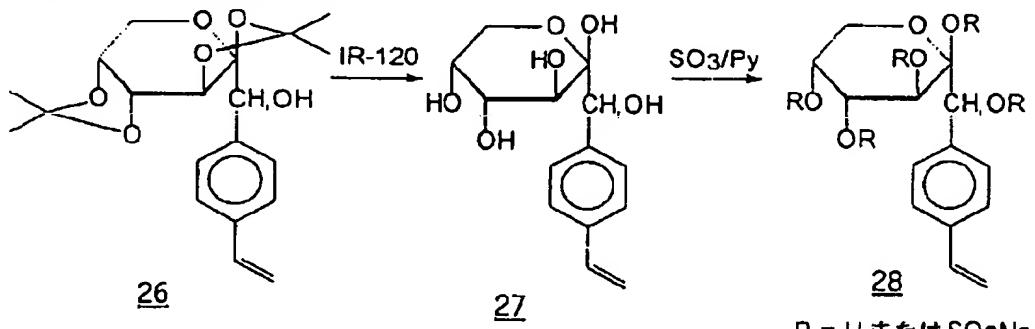
19

【0054】本発明による他のモノマーIVは、先ず、まだ分子間アセタール化(アセトン使用)により保護されており、かつスルフェート基を有しないモノマーから出発して製造できる。ケトヘキソースから誘導されるスルフェート基を有しない非保護モノマーの製造は、例えば1-(4-ビニルフェニル)-D-マンノ(D-グルコ)-ヘキスロ-2,6-ピラノース27が記載されて

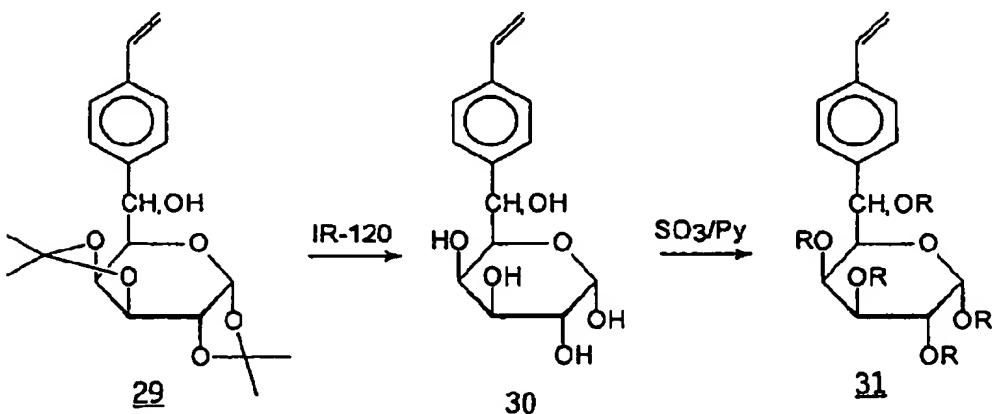
いる。さらに、アセトン保護2,3;4,5-ジ-O-イソプロピリデン-1-(4-ビニルフェニル)-D-マンノ(D-グルコ)-ヘキスロ-2,6-ピラノース26から出発する。その製造は、ヴルフら(G. Wulff, J. Schmidt, T.P. Venhoff, Macromol. Chem. Phys. 197, 1285 (1996))に記載されている。アルドヘキソースから誘導される、スルフェート基を有しないモノマーの

製造の例は、6-(4-ビニルフェニル)-D-グリセロ(L-グリセロ)- α -D-ガラクトピラノース30の合成である。出発物質は、この場合に1, 2; 3, 4-ジ-O-イソプロピリデン-6-(4-ビニルフェニル)-D-グリセロ(L-グリセロ)- α -D-ガラクトピラノース29であり、その製造も同様に、上記のタルフラ(G. Wulff, J. Schmidt, T.P. Venhoff)が記載している。ヒドロキシル基の脱保護は、両方の場合、不活性溶剤、例えばアルコール中で酸性イオン交換体を用い、温和に高い温度、例えば50~100°Cにおいて、有利には不活性雰囲気中、かつ酸化防止剤の存在下で行える。

【0055】まだスルフェート基を有しないモノマー2 *



【0058】



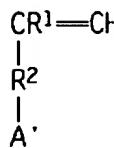
【0059】4. モノマーII、IIIおよびIVの新しい前段階物質

スルフェート基を有するモノマーII、IIIおよびIVのためのスルフェート基を有しない前段階物質も、上記のように、硫酸化してスルフェート基を有するモノマーII、IIIおよびIVが生成する新規の物質である。例外は、1-(4-ビニルフェニル)-D-グルコ(D-マンノ)-ペニチトール [シュミット(J. Scmid, Dissertation Universitaet Duesseldorf 1993); フェンホフ(T. Venhoff, Dissertation Universitaet Duesseldorf 1993)]、6-(4-ビニルフェニル)-D,L-グリセロ- α 、 β -D-ガラクトピラノース [フェンホフ(T. Venhoff, Dissertation Universitaet Duesseldorf 1993)]である。新規の前段階物質は下記の式で表される。

※ホフ(T. Venhoff, Dissertation Universitaet Duesseldorf 1993)、1-(4-ビニルフェニル)-D-マンノ(D-グルコ)-ヘキスロ-2, 6-ピラノース [ディーデリックス(H. Diederichs, Dissertation Universitaet Duesseldorf 1996)] および1-ビニル- β -D-フルクトピラノース [フェンホフ(T. Venhoff, Dissertation Universitaet Duesseldorf 1993)] である。新規の前段階物質は下記の式で表される。

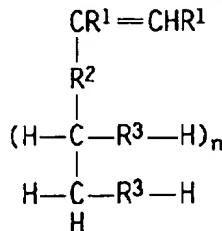
【0060】

【化27】



V

【0061】〔式中、R¹およびR²は、式I Iに記載のものまたは有利なものを表し、かつ、A'は、硫酸化さ*

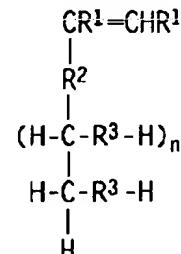


VI

【0063】〔式中、R¹、R²、R³およびnは、有利なものも含み式I I Iに記載のものを表す〕;

※【0064】

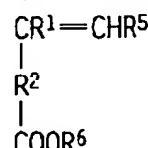
※【化29】



VII

【0065】〔式中、R¹、R²、R³およびnは、式I Vに記載のものならびに有利なものを表し、ただし、分子当たり少なくとも1回、有利には分子当たり1回または2回、同じ炭素原子に結合している置換基Hおよび-R³-Hがその炭素原子と一緒にカルボニル官能基C=Oを形成し、これはヒドロキシル官能基ならびにアミノ官能基を介してカルボニル基に関して3位にテトラヒドロフラン環ならびにピロリジン環を形成、またはヒドロキシル官能基ならびにアミノ官能基を介してカルボニル官能基に関して4位にピラン環ならびにペンタメチレンイミン環を形成するよう分子内でアセタール化ならびにアミナール化されている〕

5. ヘパリン類似ホモポリマーまたはコポリマーの製造新規のヘパリン類似ポリマーは、有利にはモノマーI I、I I Iおよび/またはI Vの重合または共重合により製造される。ポリマーは、例えば、反復単位I、I I I aまたはI V aのみをただ一種類の種として有することができ、例えば式I I I aの反復単位として、平均2.5個のO-スルフェート基を有する。この場合、ならびに相当する場合に、ホモポリマーである。しかし、★



VIII

【0069】〔式中、R¹およびR²は、有利なものを含

* れていないポリオール基、ポリアミン基または(ポリ)アミン(ポリ)オール基を表し、これらは、場合によれば1種またはそれ以上のアセタール化またはアミナール化カルボニル官能基を有する〕;

【0062】

【化28】

★反復単位I I I aは、2種類またはそれ以上の種類から成る混合物として成っていてもよく、例えば上記の種類およびR³に隣接してN-スルフェート基1個およびさらに平均1~3個のO-スルフェート基を有する。この場合に、ポリマーはコポリマーである。種々の種類のモル比は、広い範囲内に変化してもよい。例えば、反復単位I I I aが、O-スルフェート基のみを有する種類ならびにN-スルフェート基のみを有する種類および場合によれば別のO-スルフェート基から成っている場合に、これは100:0から0:100であってもよい。より狭く実証された範囲は、20:1~1:20である。

【0066】1種またはそれ以上のモノマーI I、I I IまたはI Vを他のスルフェートを有しないコモノマーV、VI、VII、VIIIまたはIXと共に重合させても、コポリマーが生成する。

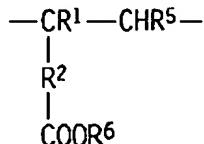
【0067】好適なコモノマーV I I Iは、一般式V I I:

【0068】

【化30】

み式I I Iに記載のものを表し、R⁶は、水素、メチル

基または基-R²-COOR⁶、かつR⁶は、水素またはアルカリ金属イオン、殊にはナトリウムイオンを表す)に相当する。



*

* 【0070】コモノマーVIIIは、式VIIa:
【0071】
【化31】



【0072】〔式中、R¹、R²、R⁵およびR⁶は、式VIIIに記載のものを表す〕の反復単位に導く。

【0073】コモノマーVIIIは、エチレン性不飽和モノカルボン酸またはジカルボン酸またはこれらのカルボキシレート、すなわちこれらのアルカリ金属塩、殊にはナトリウム塩である。好適なモノマーVIIIの例は、(メタ)アクリル酸、クロトン酸、4-ビニル安息香酸、マレイン酸、フマル酸、ビニルサルチル酸、イタコン酸、ビニル酢酸、ケイ皮酸、2-ビニル安息香酸、4-ビニル安息香酸、メチルマレイン酸、ジメチルフマル酸、メチルフマル酸、ジヒドロキシマレイン酸およびアリル酢酸またはこれらのナトリウム塩である。コモノマーVIIIの代わりに、その官能基が重合の後にカルボキシル基またはカルボキシレート基に変換できる誘導体も共重合できる。このような基としては、アルデヒド基、カルボンエステル基、無水カルボン酸基、およびカルボニトリル基が挙げられる。コモノマーVIIIおよびこれらの上記の誘導体は、コポリマーのヘパリン類似性質に関して有利なコモノマーである。この場合にも、種々の種類のコモノマーVIII、例えばモノカルボン酸およびジカルボン酸を共重合できる。カルボキシル基および/またはカルボキシレート基のO-スルフェート基および/またはN-スルフェート基に対するコポリマー中でのモル比は、広い範囲、例えば100:1~1:100に変化できるが、有利にはこの場合にも20:1~1:20である。

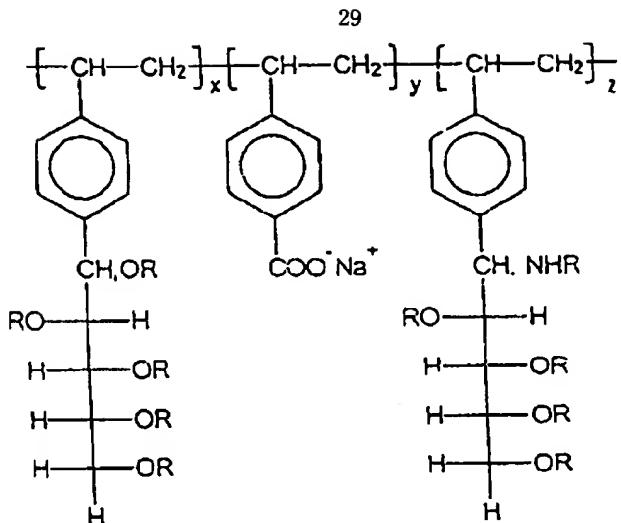
【0074】コモノマーIXとして、スルフェート基も、またカルボキシル基またはカルボキシレート基も有していないで、かつヘパリン類似コポリマーの性質を望ましい方向に変性するビニルモノマーを意味する。すなわち、親水性化したコモノマーIXまたは他のコモノマーIXから由来する反復単位IXaが存在していてもよく、これはヘパリン類似コポリマーと被覆するべき基体ポリマーとの許容性、従ってその上への接着性を改善することができる。好適なコモノマーIXとしては、例えば、エチレン、プロピレン、1-ブテン、1,3-ブタジエン、C₆-アルキレンおよびC₆-アルキレン、ステレン、ビニルトルエン、(メタ)アクリロニトリル、(メタ)アクリルアミド、アセチレン、アクロレイン、(メタ)アクリル酸エステル、塩化アリル、シンナマート、クロトナート、N-ビニルイミダゾール、マレイン酸イミド、N-ビニルピロリジン、N-ビニルピロリド※50

※ン、N-ビニルスクシンイミド、酢酸ビニル、塩化ビニル、ビニルメチルエーテル、ビニルエチルエーテルおよびビニルブチルエーテルならびにビニルメチルケトンおよびビニルエチルケトンが挙げられる。別の反復単位が存在する場合には、反復単位IおよびIIの和に対するその割合は、通常90モル%以下、殊には70モル%以下である。ヘパリン類似ポリマーの分子量に関し、また反復単位I、IIa、IIIaおよび/またはIVaの種々の種のモル比に関し、ならびにカルボキシル基および/またはカルボキシレート基のO-スルフェート基および/またはN-スルフェート基に対する割合に関する上記の記載は、別の反復単位を有するコポリマーに対しても該当する。

【0075】モノマーII、IIIおよび/またはIV、場合によればII、IIIおよび/またはIVの2種類またはそれ以上、ならびに場合によればコモノマーVIIIおよび/またはIXは、公知の方法で重合できる。すなわち、モノマー22、25または31から、ヘパリン類似ホモポリマーが製造できる。コポリマーの製造のためには、例えばモノマーIとして化合物1-2およびモノマーVIIIとしてメタクリル酸ナトリウム、マレイン酸ナトリウムおよび/または4-ビニル安息香酸ナトリウムが使用できる。あるいは、化合物1-3から発しても、同じモノマーVIIIを使用できる。著しく良好なヘパリン類似作用は、いずれもスルフェート基1~4個を分子当たりに有する化合物1-2および1-3およびモノマーVIII、例えば4-ビニル安息香酸ナトリウムを共重合させて得られる。上記のように、カルボキシル基および/またはカルボキシレート基のO-スルフェート基および/またはN-スルフェート基に対する上記のモノマー中ならびに相当する反復単位中の割合は、広い範囲に変化でき、例えば1:100~100:1、殊には20:1~1:20であってもよい。またO-スルフェート基のN-スルフェート基に対するモル比も、上記のように広い範囲に変化でき、例えば0:100~100:0でもよい。この場合にも、より狭い実証された範囲は、20:1~1:20である。このようなコポリマーは、下記の式で表される。

【0076】

【化32】



【0077】〔式中、Rは、水素または基-SO₂-N^aを表し、ただし、少なくとも1個の基Rは基-SO₂-N^aである。xおよびzは、いずれも0または整数を表し、かつyは整数を表す〕。コポリマーは、膜浸透法で測定して、有利には分子量50000～800000を有する。これに対応して、和x+y+zは、反復単位の割合に応じて、約80～1100である。

【0078】重合は、水溶液中、高い温度、例えば60～90℃において起きる。反応時間は、モノマー、開始剤、開始剤の量および温度により著しく変動し、通常、5～80時間である。開始剤として、2, 2'-アゾービス(2-アミジノプロパン)ジヒドロクロリドが特に認められている。完全な変換に達するために、これを有利には0.5～4モル%の量でモノマーIおよびIIの和に対して使用する。反応混合物から、コポリマーをアルコールを加えて析出させ、通常のようにして、注意して水およびアルコール基を分離する。

【0079】6. ヘパリン類似コポリマーの利用
ヘパリン類似コポリマーは、物体、殊にはポリマーから成り、かつ医学的利用のためであって、特に血液と接触する物体の被覆に好適である。このような物体は、例えば心臓弁、プロテーゼ、インプラント、カテーテル、内視鏡、酸素供給器、透析膜および管である。

【0080】被覆は、通常の方法、例えば水溶液を用いて、浸漬、塗布、噴霧またはスピンドルティングにより行うことができる。ポリマー基体およびコポリマーの目的に応じた選択により、コポリマーのポリマー基体上への接着を有利に影響させることができる。

【0081】本発明をさらに良く理解するために、下記の実施例を記載するが、これは本発明の適用範囲を制限するものではない。

【0082】

【実施例】

7. 実施例

7. 1 メチル-3, 4; 5, 6-ジ-0-イソプロピリデン-D-グルコナート₂およびメチル-2, 3;

30

5, 6-ジ-0-イソプロピリデン-D-グルコナート₃の製造

D-グルコノ-D-1, 5-ラクトン₁ 142.4g (0.8モル)、2, 2-ジメトキシプロパン 240m₁、アセトン 80m₁、メタノール 24m₁およびp-トルエンスルホン酸 1.2g から成る混合物を室温で48時間攪拌する。得られた混合物を炭酸水素ナトリウム溶液を用いて中和する。濾過および濾液の濃縮の後、得られた高粘度のシロップをジクロロメタン 500m₁中に取込み、水を用いてこれを洗浄する。溶液を濃縮し、残留物を油ポンプ真空中で蒸留する。収率 198g (85%)、沸点 112℃/0.04ミリバール、n_D²⁰: 1.455。

【0083】7. 2 3, 4; 5, 6-ジ-0-イソプロピリデン-D-ソルビット₄、および-2, 3; 5, 6-ジ-0-イソプロピリデン-D-ソルビット₅の製造

窒素バージした、KPG攪拌機、強力冷却器およびバブルカウンター(Blasenzaehler)付き滴下漏斗を有する4

20 1 三口フラスコ中に、乾燥THF 1.31 中のLiAlH₄ 40g を装入し、乾燥THF 300m₁中に溶かしたエステル₂および₃ 232g (0.8モル)をゆっくりと氷/食塩浴により冷却しながら滴下する。溶液を16時間、還流しながら加熱し、冷却の後、1, 2-ジメトキシエタン 400m₁および氷約120m₁(滴下漏斗)から成る混合物と混合させる。次いで、氷150m₁と水150m₁から成る混合物を加える。生成した沈殿物を遠心分離し、THFを用いて十分に洗浄し、再び遠心分離する。一緒にした有機相を回転蒸発器で濃縮し、ジクロロメタン中に取込み、10%硫酸アンモニウム溶液、その後塩化ナトリウム溶液を用いて洗浄する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、回転蒸発器で濃縮する。生成物を真空中で分別蒸留する。留出物は、しばらくすると白色結晶に固化する。収率 180g (86%)、沸点 115～120℃/0.1ミリバール、融点 40～41℃。

【0084】7. 3 2, 3; 4, 5-ジ-0-イソプロピリデン-アルデヒド-D-アラビノース₆の製造

KPG攪拌機、還流冷却器および滴下漏斗を有する21

40 3 三口フラスコ中に、ジクロロメタン 1.31 中に溶かした両方のジオール₄および₅ 131g (0.5モル)を溶かし、強く攪拌しながらメタ過ヨウ素酸ナトリウム 160.4g (0.75モル)と混合する。懸濁液を2時間、33～35℃で強く攪拌し、その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50m₁を加えた。次いで、硫酸マグネシウム 50m₁を加え、さらに15分間攪拌する。濾過し、濾過ケークをジクロロメタンを用いて数回十分に洗浄する。濾液を一緒にし、溶剤を回転蒸発器で除去し、生成物を分別蒸留する。

【0085】収率 86g (75%)、沸点 85～90℃

／0. 1ミリバル、 n_D^{20} : 1. 444。

【0086】7. 4 2, 3; 4, 5-ジ-〇-イソブロピリデン-1-(4-ビニルフェニル)-D-グルコ(D-マンノ)-ペントール7の製造

不活性条件(窒素雰囲気および水分遮断)下において、KPG攪拌機、還流冷却器および滴下漏斗を有する11三口フラスコ中に、マグネシウム9. 9g(0. 41モル)を装入する。4-クロロスチレン5. 7g(0. 41モル)を乾燥THF 200m1中に溶かし、反応開始の後に、若干量の1, 2-ジプロモメタンを反応混合物が緩やかに沸騰する程度に滴下する。滴下が終わった後に、さらに2時間、室温で攪拌する。反応混合物を氷/食塩浴を用いて15℃以下に冷却する。次いで、乾燥THF 200m1中のアルデヒド6. 80g(0. 34モル)を、温度15℃を越えないようにして加える。その後、さらに2時間室温で攪拌する。氷水を注入して加水分解させる。析出したマグネシウム塩を注意して10%塩酸を加えて溶解させる。その際、pH値4. 5より低くならないようにしなければならない。水相をエーテル抽出する。一緒にした有機相を炭酸水素ナトリウム溶液を用いて中和し、硫酸ナトリウム上で乾燥する。溶剤を回転蒸発器で除去する。得られたシロップは、カラムクロマトグラフィー(溶離液A、 R_f = 0. 40)で精製できる。その際、なかでも最初に溶離するスチレンおよび生成ポリマーを分離する。この前精製の後に、生成物を冷蔵庫内で結晶化し、石油エーテル/ジエチルエーテル*

元素分析: $C_{19}H_{24}O_3$ 332. 40

理論値

実験値

7. 6 1-アミノ-1-デスオキシ-2, 3; 4, 5-ジ-〇-イソブロピリデン-1-(4-ビニルフェニル)-D-グルコ(D-マンノ)-ペントール9の製造

バブルカウンターおよび N_2 導入口を有する固定11三口フラスコ中に、ケトン8 2. 0g(6. 0. 2ミリモル)および、無水酢酸アンモニウム6. 0g(0. 78モル)を装入し、これを乾燥メタノール6. 00m1中に溶かす。痕跡量の水を除くために、若干量のモレキュラーシープ3 Åを加える。30分間室温で攪拌した後に、窒素向流中でシアノヒドロホウ酸ナトリウム3g(47. 740ミリモル)を加え、48時間、室温で攪拌する。反応溶※

元素分析: $C_{19}H_{27}O_4N$ 333. 42

C (%)

H (%)

N (%)

理論値 6. 8. 44

8. 16

4. 20

実験値 6. 8. 31

8. 17

4. 06

7. 7 1-(4-ビニルフェニル)-D-グルコ(D-マンノ)-ペントール10

反応の前に、強酸性イオン交換体アンバライト(Amberlite) IR 120をその都度新規に活性化する。さらに溶融ガラスフィルター上のイオン交換体1. 5gを、メタノ

*から再結晶できる。収率60~70%、融点77℃(ジアステレオマーA)または59℃(ジアステレオマー混合物A+B)。

【0087】7. 5 (2, 3; 4, 5-ジ-〇-イソブロピリデン-D-アラビノ)- (4-ビニルフェニル)-ケトン8の製造

不活性条件下で、乾燥ジクロロメタン160m1中の塩化オキサリル15. 7m1(0. 18モル)を装入し、アセトン/乾燥冰浴を用いて-60℃に冷却する。後に10続く反応の間に、温度は-50℃を越えてはならない。強く攪拌しながら、ジクロロメタン50m1中に溶かしたジメチルスルホキシド15. 3m1(0. 22モル)を滴下する。添加が終わった後、さらに15分間攪拌する。次いで、ジクロロメタン150m1中のアラスティ7. 50g(0. 15モル)を加え、さらに25分間攪拌する。引き続き、トリエチルアミン55. 0m1(0. 39モル)を加え、10分間攪拌する。溶液を室温まで温めた後に、反応混合物に等体積量の水を加える。水相を2回ジクロロメタンを用いて抽出し、一緒にした有機相を、10%HCl、飽和NaHCO₃溶液および水を順に用いて洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥し、回転蒸発器で濃縮する。粗生成物の精製は、溶離液A(R_f = 0. 53)を用いるカラムクロマトグラフィーで行う。生成物は、白色針状の結晶として析出する。

【0088】収率: 8. 6%

C (%)	H (%)
6. 8. 66	7. 28
6. 8. 75	7. 14

※液を濾過し、約200m1に濃縮し(33℃)し、蒸留水200m1と混合する。水溶液のpH値を固体水酸化カリウムを用いて10に調整し、エーテルを用いて抽出する。有機相を硫酸マグネシウムを用いて乾燥、回転蒸発器で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製する〔溶離液D、 R_f = 0. 19(ジアステレオマーA)、 R_f = 0. 27(ジアステレオマーB)または溶離液E、 R_f = 0. 16(ジアステレオマーA)、 R_f = 0. 21(ジアステレオマーB)〕。生成物は黄色の油状物である。

【0089】収率: 11. 58g(57. 7%)

元素分析: $C_{19}H_{27}O_4N$ 333. 42

C (%) H (%) N (%)

理論値 6. 8. 44 8. 16 4. 20

実験値 6. 8. 31 8. 17 4. 06

一ル200m1、蒸留水11、2nHCl 1200m1を順に用い、かつ濾液が酸性を示さなくなるまで再び蒸留水を用いて洗浄する。KPG攪拌機(テフロン羽根)、 N_2 バージ付きの滴下漏斗および開放口の11三口フラ50スコ中に、蒸留エタノール100m1中に溶かした保護

された化合物7 25 g を装入する。p-メトキシフェノール 250 mg と混合し、ゆっくりと攪拌しながら滴下漏斗を通して蒸留水 50 ml を注入し、引き続き活性化イオン交換体 15 g を加える。ゆっくりと 80℃に加熱し、50℃からゆっくりと水 650 ml を加える。反応の間に生成するアセトンならびにエタノールを反応混合物から除去するために、常に N₂ を装置内に通す。18 時間、80℃で攪拌する。反応は、薄層クロマトグラフィーで追跡してもよい（溶離液 A）。原料とは反対に、生成物は基線に残る。室温に冷却し、イオン交換体を濾別し、水相をジエチルエーテルを用いて抽出する。水相は、回転蒸発器で、33℃において濃縮し、冷凍乾燥する。生成物は、エタノールから、または酢酸エチルエ斯特から再結晶できる。

【0090】収率：17.1 g (90%)

融点：140～141℃。

【0091】1-(4-ビニルフェニル)-D-グルコ(D-マンノ)-ペニチトール10 の硫酸化

窒素バージしたフラスコ中で、非保護ビニル糖10 1

1.27 g (4.4.3 ミリモル) を乾燥ピリジン 450 ml 中に溶かし、若干量のモレキュラーシーブ 4 Å を加えた後に、三酸化硫黄/ピリジン-錯体 (9.8%) 2.71 g (170.5 ミリモル = 3.85 モル当量) と一緒に室温で攪拌する。反応の終了は、48 時間後に半量の蒸留水を用いる加水分解により起こす。内容物を飽和水酸化バリウム溶液を用いて pH 7 に調整し、濾過*

元素分析：C₁₃H₁₉O₄N 253.30

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	61.64	7.56	5.53
実験値	61.53	7.53	5.45

7.9 N-硫酸化およびO-硫酸化（ナトリウム塩）1-アミノ-1-デスオキシ-1-(4-ビニルフェニル)-D-グルコ(D-マンノ)-ペニチトール13 の製造

バブルカウンターおよびN₂導入口を有する固定 500 ml 三口フラスコ中で、脱保護アミン11 1 g (3.95 ミリモル) をピリジン 60 ml 中に溶かし、若干量のモレキュラーシーブ (4 Å) を加える。室温で 15 分間攪拌の後に、三酸化硫黄-ピリジン-錯体 3.77 g

(23.7 ミリモル) を加え、68 時間、室温で攪拌す※40

元素分析：C₁₃H_{15.3}O_{15.1}NS_{3.7}Na 630.84

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	24.75	2.44	2.22	18.80
実験値	24.45	2.46	2.00	19.20

7.10 4-ビニル安息香酸の製造

不活性条件下で、乾燥 THF 150 ml 中の 4-クロロスチレン 28 g (0.20 モル) を、切削層状マグネシウム 4.9 g (0.20 モル) に滴下し、反応混合物を穏やかに沸騰させる。添加の終了後に、攪拌しながら室温に冷却する。この溶液上に乾燥二酸化炭素流を導入す

*する。濾液から、水とのピリジン共沸混合物として浴温度 40℃以下で除去し、その際、pH 値の維持を常に検査し、場合によればさらに水酸化バリウム溶液を加えて修正する。過剰のバリウムイオンは、CO₂ ガス流を導入して沈殿、濾別する。引き続き、溶液をイオン交換体アンバライト IR-120 (Na⁺ 形) と一緒に攪拌し、再度濾過、濃縮および冷凍乾燥する。生成物12 は、これにより白色から黄色の無定形の固体として生じ、元素分析により、スルフェート基の置換度 DS = 10 3.82 と確認された。

【0092】収率：22.5 g (79%)

7.8 1-アミノ-1-デスオキシ-1-(4-ビニルフェニル)-D-グルコ(D-マンノ)-ペニチトール11 の製造

アミン9 1 g (3 ミリモル) を蒸留エタノール 10 ml 中に溶かし、へら先端 (Spatelspitze) 抑制剂 (p-メトキシフェノール) を加える。次いで、ゆっくりと 80℃ に加熱し、その際、滴状で 0.1 n HCl を合計して 60 ml (6 ミリモル) 加える。8 時間、80℃ の後に冷却し、水溶液をジエチルエーテルを用いて抽出する。溶液を大過剰のアニオン交換体 IRA 400 (OH⁻ 形) と一緒に攪拌し、引き続きイオン交換体を濾別する。これにより、溶液は強アルカリ性となる。これを回転蒸発器で小体積まで濃縮し (33℃) 、冷凍乾燥する。

【0093】収率：0.5 g (65.8%)

※る。加水分解は、先ず、蒸留水 100 ml 、引き続き飽和水酸化バリウム溶液を用いて、pH 値が約 9.5 に達するまで行う。ピリジンを共沸により水と一緒に (35℃) 除去する。その際、溶液は、常にアルカリ性である。過剰のバリウムイオンは、二酸化炭素を導入すると炭酸バリウムとして沈殿する。遠心分離の後に、溶液を大過剰のアンバライト IR 120 (Na⁺ 形) と一緒に攪拌する。回転蒸発器で濃縮および冷凍乾燥の後に、白色の粉末が得られる。

【0094】収率：84%

元素分析：C₁₃H_{15.3}O_{15.1}NS_{3.7}Na 630.84

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	24.75	2.44	2.22	18.80
実験値	24.45	2.46	2.00	19.20

る。その際、氷/食塩浴を用いて内部温度が 15℃ を越えないように冷却する。温度上昇が認められなくなつて、さらに 30 分間二酸化炭素を導入する。氷水を注入して、グリニヤール溶液を加水分解する。10% 塩酸を注意深く用いて、最終的に pH 1 に達するように溶液を酸性化する。水相をジエチルエーテル 200 ml を用

いて抽出し、NaClを用いて飽和し、再び3回それぞれジエチルエーテル100mlを用いて抽出する。一緒にした有機相を3回それぞれ10%炭酸ナトリウム溶液100mlと一緒に十分に振とうし、一緒にしたソーダ抽出液をジエチルエーテルを用いて洗浄する。水相を濃*

元素分析: C₂₁H₂₈O₆ 376.45

理論値

実験値

7. 11 4-ビニル安息香酸ナトリウムの製造

4-ビニル安息香酸5.93g(40ミリモル)を1mNaOH溶液39.9ml(39.9ミリモル)と混合する。過剰の4-ビニル安息香酸を除去するために、水相をエーテルで抽出する。水溶液を冷凍乾燥する。4-ビニル安息香酸ナトリウム6.79gが白色の固体として得られる。

【0096】7. 12 モノマー12、13および4-ビニル安息香酸ナトリウムからターポリマーの製造

脱アセタールしたO-硫酸化(ナトリウム塩)化合物12 2.1g(2ミリモル)、脱アセタールしたN-硫酸化およびO-硫酸化(ナトリウム塩)化合物13 1g(2ミリモル)、4-ビニル安息香酸ナトリウム0.35g(2ミリモル)およびABAHO.012g(0.75モル%、すべての使用モノマーに対して)を、3方コックを用いて真空ラインと接続し、隔壁を設けた固定25ml一口プラスコ中に装入する。二回蒸留水を3回脱ガスし、これを真空中の溶液の冷凍および溶解により行う。ハミルトン注射器を用いてN₂ガス向流中で脱ガスした水8mlを取り、同様に向流中でモノマーを入れる。この溶液を磁気攪拌しながら油浴中で72時間、80℃に加熱する。反応の終了の後、冷却し、ポリマーを冷エタノール150ml中に析出させる。ポリマーを油ポンプで五酸化リンを用いて乾燥する。収率75%。

【0097】7. 13 2種の提供血漿においてターポリマーおよびヘパリンの添加による血液凝固時間の比較による、ターポリマー5.12のヘパリン類似作用の測定

部分トロンボプラスチン時間(PTT)を用いて測定した血液凝固時間は、凝血防止性物質、例えばヘパリンにより影響を受ける。PTTの測定のために、血漿を接触活性化剤ならびにリン脂質およびカルシウムイオンと混合し、これにより接触活性化剤の活性化を発現させ、かつ内因性凝血系の活性化に触媒作用をする。試験の実際の実施の際に、血漿と接触活性化剤(例えばカオリン)およびリン脂質(例えばケファリン)とを混合し、3分間、37℃でインキュベーションする。次いで、塩化カルシウムを加え、凝血時間(PTT)を測定する。ヘパリン類似作用の試験のために、ターポリマーのPTTを※

* 塩酸を用いて注意して酸性化し、再びNaClで飽和させ、完全にジエチルエーテルを用いて抽出する。一緒にした有機相を回転蒸発器で乾燥するまで濃縮する。得られた残留物をエタノール/水から再結晶する。

【0095】収率: 16g(52%)、融点143℃

C (%)	H (%)
67.00	7.50
67.00	7.67

※ヘパリンのPTTと投与量に関して比較する。投与量

10 は、I. E. /mlで表される。I. E. (ヘパリンの国際単位)は、米国薬局方XXIIIで規定されたヘパリン量であって、これは同じ条件下で、基体1μモル/分の変換の触媒作用をするものである。

【0098】トロンビン時間(TZ)は、物質の凝血防止作用の別の尺度である。凝血の最終相において、フィブリノーゲンから不溶性フィブリンが軟質凝血となり、これは架橋共有結合により硬質凝血に転換する。この反応は、トロンビンにより触媒作用を受け、凝血防止性物質、例えばヘパリンにより遅延する。ターポリマーの凝血防止作用の測定のために、ターポリマーのTZとヘパリンのTZとを、投与量に関して比較する。この場合にも投与量は、I. E. /mlで表した。

【0099】ターポリマーの凝血時間(PTTおよびTZ)とヘパリンのそれとの比較の際に、ヘパリン30mg/mlを含む標準ヘパリン試料(分子量13000)を用い、その含有量は製造者の情報によると1000I. E. /mlであった。測定したターポリマーの分子量149000(GPC/光散乱)を100000に切り捨てたが、それは分子量の下方への誤差は、ポリマーの量の減少の方向であり、これにより凝血試験の結果には、ターポリマーに不利に影響するだけであるからである。大きく見積もり過ぎた分子量は、反対に、より強い作用と誤解される。従って、ターポリマー0.23g/mlの量は、同様に5000I. E. /mlの含有量となる。ヘパリンと比較したターポリマーの血液凝固時間(PTTおよびTZ)に及ぼす影響は、0.1~5I. E. の間で試験する。比較試験の実施のために、全血9体積部をヘパリンならびにターポリマーの相当する希釈標準溶液1体積部と混合した。凝血時間PTTおよびPTTは、血液の遠心分離および血漿の分離の後に、上記のようにして測定する。10分を上回る凝血時間は、凝血計[アメルンク社(Firma Amelung)、D32657、レムゴ(Lemgo)]により検出されず、従って、600秒より大と記載した。

【0100】

【表1】

表1 2人の提供者のPTTに関して、ヘパリン(HP)と比較した
5.12項のターポリマー(TP)の作用

投与量 (I.E.)	PTT (秒)			
	提供者 1		提供者 2	
	HP	TP	HP	TP
-	34.5	33.9	31.9	33.3
0.01	35.5	30.9	34.3	30.7
0.05	46.0	32.6	46.0	37.3
0.1	68.5	36.7	68.0	43.3
0.2	109.7	53.5	97.1	54.6
0.3	155.5	84.6	104.5	67.9
0.4	179.7	157.3	123.9	109.0
0.5	248.8	209.3	184.5	128.9
1.0	574.6	> 600	387.4	> 600
5.0	> 600		> 600	

【0101】

【表2】

表2 2人の提供者からのTZに関して、ヘパリン(HP)と比較した
5.12項のターポリマー(TP)の作用

投与量 (I.E.)	TZ (秒)			
	提供者 1		提供者 2	
	HP	TP	HP	TP
-	17.2	17.0	14.9	14.5
0.01	19.5	16.9	15.5	15.4
0.05	34.6	16.9	41.7	18.6
0.1	375	18.2	280.9	20.9
0.2	> 600	21.9	425.8	26.1
0.3		26.3	> 600	37.1
0.4		32.4		39.2
0.5		32.3		39.2
1.0		47.4		56.4
5.0		> 600		> 600

【0102】表から分かるように、ターポリマーは、ヘパリンと比較して、低い投与量でも高いPTTに達している。TZの測定の場合に、ターポリマーは、5.0 I. E. 以上で0.2 I. E. のヘパリンの値に達している。

【0103】7.14 3, 4; 5, 6-ジ-O-イソプロピリデン-D-グルコン酸ジエチルアミド14および2, 3; 5, 6-ジ-O-イソプロピリデン-D-グルコン酸ジエチルアミド15

D-グルコラクトン1250gをジエチルアミン500m1中に懸濁し、一晩、室温で攪拌する。この溶液を真

空中で濃縮し、高粘度のシロップを凝血の前にポウルに入れ、晶出するD-グルコン酸ジエチルアミドから残ったジエチルアミンを蒸発させた。黄色の粗生成物80gに、アセトン1500m1と濃硫酸35m1の混合物に加え、15分間、室温で攪拌する。中和のために、内容物を氷冷却下で1nカセイソーダ溶液1800m1中に注入し、アセトンを回転蒸発器で除去し、水溶液を塩化メチレンを用いて十分に抽出する。一緒にした有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥、濃縮する。粗生成物を油ポンプ真空中で分別蒸留する。黄色いシロップの形の両方の保護した位置異性体アミド14、15

の混合物の收率は、88%である。

【0104】7. 15 2, 3; 5, 6-ジ-0-イソブロピリデン-1-(4-ビニルフェニル)-ケト-D-グルコース16および3, 4; 5, 6-ジ-0-イソブロピリデン-1-(4-ビニルフェニル)-ケト-D-グルコース17

窒素でバージした装置中に、乾燥テトラヒドロフラン20m1中の保護した位置異性体アミド14、157.9. 20g (0.24モル)を装入する。0°C以下の内部温度において、1m臭化エチルマグネシウム210m1 (0.21モル)をゆっくりと滴下し、次いで、温度を15°Cに上昇させた後に、テトラヒドロフラン (0.46モル)中の塩化4-ビニルフェニルマグネシウムの1m溶液460m1を加える。3時間、室温で攪拌した後に、内容物を氷冷却しながら水500m1を注意して滴下して加水分解し、濃塩酸を用いてpH2に調整し、有機相を分離する。水相を3回ジエチルエーテルを用いて抽出し、一緒にした有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液を用いて中性となるまで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、浴温度35°C以下で濃縮する。粗生成物として、黄色いシロップが收率100%で得られる。分析純度の異性体混合物16、17は、カラムクロマトグラフィー精製により、溶離液の石油エーテル40/60とジエチルエーテル(3:2)中に得られる。しかし、最終生成物の純度による不利を確認しないで、引き続き反応に粗生成物を常に使用する。

【0105】7. 16 1-(4-ビニルフェニル)-ケト-D-グルコース18

脱保護のために、粗生成物16、1725gを蒸留エタノール300m1中に滴下し、析出するポリマー部分を濾別する。濾液を5時間以内に水1300m1、蒸留エタノール200m1、イオン交換体アンバライト®IR-120 (H'-形) 20gおよび4-メトキシフェノール300mgの混合物に、80°Cでゆっくりと滴下する。さらに1時間後にイオン交換体を濾別し、濾液を150m1に濃縮し、2回、ジエチルエーテルを用いて抽出する。水相の冷凍乾燥により、無定形白色粉末が、16、17に対する收率70~75%で得られる。

【0106】7. 17 1-(4-ビニルフェニル)-D-グリセロ-D-グロ (D-イド) -ヘキシトール21

この場合にも、粗生成物16、17から出発する。還元のために、10g (最大28ミリモル)を蒸留エタノール100m1中に滴下し、析出したポリマー部分を濾別する。氷冷却した濾液に、蒸留エタノール40m1中の水素化ホウ素ナトリウム0.76g (20ミリモル)の溶液を1時間以内に加える。さらに2時間室温で攪拌した後に、還元は完全となる (流展剤n-ヘキサン/酢酸エステル2:1中の薄層クロマトグラフィーにより検査)。反応溶液を半分に濃縮し、水100m1と混合

10

20

30

40

50

し、ジエチルエーテルを用いて抽出する。一緒にした有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥、濃縮する。

【0107】黄色でシロップ状の残留物を蒸留エタノール150m1中に取込み、水500m1、蒸留エタノール80m1、イオン交換体アンバライト®IR-120 (H'-形) 8gおよび4-メトキシフェノール120mgの混合物に、3時間以内に、80°Cで滴下する。この混合物をさらに1時間攪拌し、次いでイオン交換体を濾別し、濾液を約150m1に濃縮し、2回、ジエチルエーテルを用いて抽出し、冷凍乾燥する。生成物21は、これにより無定形で白色の粉末として生じ、酢酸エステルまたはエタノールから再結晶できるが、しかしこれはジアステレオマー比率に影響するが、生成物の純度には影響しない。收率は、16、17に対して75~80%である。

【0108】7. 18 1-アミノ-1-デスオキシ-1-(4-ビニルフェニル)-D-グリセロ-D-グロ (D-イド) -ヘキシトール24

還元的アミノ化のために、粗生成物16、1710gを乾燥メタノール100m1中に滴下し、析出したポリマー部分を濾別する。濾液を窒素中に装入し、若干量のモレキュラーシーブ3Åと混合する。窒素の向流中で、酢酸アンモニウム21.58g (0.28モル)を加え、室温で1時間攪拌の後に、室温でシアノヒドロホウ酸ナトリウム(90%)1.31g (18.8ミリモル)を加える。48時間後に、内容物を濾過し、半分に濃縮し、水100m1と混合し、ジエチルエーテルを用いて抽出する。引き続き、水相を固体水酸化カリウムを用いてpH10に調整し、再びジエチルエーテルを用いて抽出する。一緒にした有機相を水を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥、濃縮する。未利用原料ならびに副生成物は、フィルターカラム (Rf > 0.35、溶離液 酢酸エステル/n-ヘキサン/トリエチルアミン80:20:1)を用いて分離する。

【0109】その後の画分をすべて濃縮し、蒸留エタノール150m1中に取込み、4時間以内に、水500m1、蒸留エタノール80m1、イオン交換体アンバライト®IR-120 (H'-形) 8gおよび4-メトキシフェノール120mgの混合物に滴下する。添加終了の1時間後にイオン交換体を濾別し、濾液を約150m1に濃縮し、2回ジエチルエーテルを用いて抽出し冷凍乾燥する。生成物24は、これにより無定形の白色粉末として生じる。收率は、16、17に対して17%以下である。

【0110】7. 19 18; 21; 24の硫酸化/標準処方

窒素でバージしたフラスコ中に、脱保護したビニルモノマーを装入し、ビニルモノマーg当たりに乾燥ピリジン40m1を窒素向流中で混合して溶かす。若干量のモレ

キュラーシープ4Åの添加の後に、30分間、室温で攪拌し、次いで、希望する硫酸化度に相当するモル当量のSO₃/ピリジン-錯体(98%)を加える。24時間後に、半体積量の蒸留水を加えて反応を終了させる。内容物を飽和水酸化バリウム溶液を用いてpH7に調整し、濾過する。濾液から、ピリジンを水とを共沸混合物として40℃以下で除去し、その際、pHを常に検査し、場合によればさらに水酸化バリウム溶液を加えて補正する。過剰のバリウムイオンは、CO₂ガス流を導入して沈殿させ、沈殿物を濾別する。次いで、溶液をイオン交換体アンバライトIR120(Na'-形)と一緒に攪拌し、再び濾過、濃縮および冷凍乾燥する。硫酸化した生成物2.2および2.5は、これにより白色で、硫酸化生成物1.9は黄色の粉末として生じる。收率は、それぞれの原料に対して、70~95%である。

【0111】7.20 モノマーII、IIIおよび/またはIVおよびコモノマーVIIIから成るコポリマー、標準処方

水溶性硫酸化モノマーII、IIIおよび/またはIVは、コモノマーVIIIとしての4-ビニル安息香酸ナトリウムと一緒に、上に設置した三方コックおよび隔膜を有するフラスコ中に、ラジカル開始剤V50(2,2'-アゾビス(2-アミジノプロパン)-ジヒドロクロリド)と一緒に装入する。二回蒸留水を3回脱ガスし、これは溶液を真空中で冷凍および融解して得られる。ガスシールした注射器を用いてこの水を隔膜上に加える。得られた溶液を温度調節式油浴を用いて60℃に加熱する。重合を中断するために、冷却した内容物に体積1.5倍量の冷エタノールを加え、析出したポリマーを遠心分離により単離する。五酸化リンを通る油ポンプによる乾燥の後に、モノマー2.2および2.5を含むコポリマーが白色粉末として生成し、モノマー1.9のものは、黄褐色を有している。收率は50~98%である。

【0112】7.21 2.2、2.5および/または1.9ならびに4-ビニル安息香酸ナトリウムから成るコポリマーのヘパリン類似作用の測定。

【0113】コポリマーのヘパリン類似作用は、5.13項記載のように、コポリマーならびに標準化ヘパリンの添加による部分トロンボプラスチン時間(PTT)およびトロンボプラスチン時間(PT)の比較により試験した。本発明によるコポリマーは、両方の試験において、標準ヘパリンより優れた作用を示す。

【0114】7.22 1-(4-ビニルフェニル)-D-マンノ(D-グルコ)-ヘキスロ-2, 6-ピラノース

イオン交換体アンバライトIR120 10gを、10分間、2N HCl 100m1を用いて処理し、蒸留水100m1、メタノール100m1および再び蒸留水100m1を順に用いて洗浄して、これを活性化する。次いで、フラスコ内に、窒素中でエタノール100

m1中の2, 3; 4, 5-ジ-O-イソプロピリデン-1-(4-ビニルフェニル)-D-マンノ(D-グルコ)-ヘキスロ-2, 6-ピラノース10gを装入し、4-メチルフェノール250mgを加える。攪拌しながら、ゆっくりと水50m1を加え、次いで活性化イオン交換体を加える。イオン交換体の粒状構造を維持するために、攪拌機には、テフロン[®]羽根を用いる。フラスコ内の混合物を攪拌しながら穏やかに加熱する。温度が50℃に達したら、水の滴下添加を始める。フラスコ内の混合物を18~24時間、70~80℃に維持する。脱保護の程度は、薄層クロマトグラフィーにより検査する。移動層には、石油エーテル(40~60℃)とジエチルエーテルの体積比3:2の混合物を用いる。混合物を冷却した後に、イオン交換体を濾別し、水溶液を3回、ジエチルエーテルを用いて抽出する。この水溶液を循環蒸発器で、真空中、35~38℃で濃縮する。凍結乾燥により、粗生成物が白色粉末として得られる。エタノール中への溶解および過剰のジエチルエーテル中の溶液の濾過により、純粹な生成物が、融点161~163℃の白色結晶の形で得られる。

$[\alpha]_D = -40.8^\circ \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \text{cm}^3 (c = 1.0 \text{ g} / \text{d} 1 \text{ H}_2\text{O})$ 、IR(KBr) : 3520, 3400(OH)、3180(C=CH)、2960, 2920, 2880(C-H)、1630(C=C)、1510cm⁻¹(C=C芳香族)。

【0115】7.23 6-(4-ビニルフェニル)-D-グリセロ(L-グリセロ)- α -D-ガラクトピラノース

実施例5、2.2と同様に操作するが、しかし、出発原料として、1, 2; 3, 4-ジ-O-イソプロピリデン-6-(4-ビニルフェニル)-D-グリセロ(L-グリセロ)- α -D-ガラクトピラノース15gを用いる。生成物は、白色粉末として得られ、これは再結晶できない。收率は80%である。 $[\alpha]_D = +45.1^\circ \text{deg} \text{d}^{-1} \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3 (c = 1.0 \text{ g} / \text{d} 1 \text{ H}_2\text{O})$ 、IR(KBr) : 3330(OH)、2900(C-H)、1625(C=C)および1510cm⁻¹(C=C芳香族)。

【0116】7.24 1-(4-ビニルフェニル)-D-マンノ(D-グルコ)-ヘキスロ-2, 6-ピラノースの硫酸化

バブルカウンターおよび還流冷却器を有する固定500m1三口フラスコ中で、出発原料1g(3.5ミリモル)をピリジン60m1中に溶かし、若干量のモレキュラーシープAを加える。15分間攪拌した後に、三酸化硫黄-ピリジン-錯体1.69gを加え、4時間、室温で攪拌する。加水分解は、先ず蒸留水100m1を加えて行い、引き続き飽和水酸化バリウム溶液をpH9.5に達するまで加える。ピリジンは、水との共沸混合物(35℃)として除去され、その際、溶液は常にアルカ

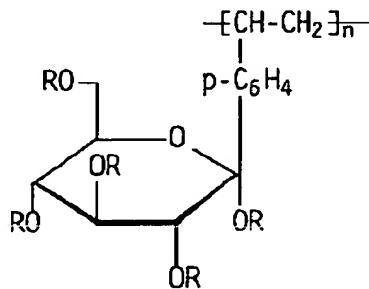
リ性である。過剰のバリウムイオンは、二酸化炭素の導入により炭酸バリウムとして沈殿する。遠心分離によるこの分離の後に、溶液を大過剰のアンバライトTM IR-120 (Na⁺一形) と一緒に攪拌する。回転蒸発器で濃縮した後に、生成物が白色粉末として得られる。

【0117】7. 25 硫酸化ホモポリマーのヘパリン類似作用の測定

ホモポリマーは式

【0118】

【化33】



* 【0119】【式中、R=Hまたは-SO₃Na、硫酸化度2.68、nは光散乱法で測定した分子量約100000に相当する】を有していた。実施例5.13によるPTTの測定は、ホモポリマーの添加の場合（投与量0.5I.E./m1）の63秒の値が、これを加えない場合には30秒PTTに対して得られた。ホモポリマーも抗凝血性に作用する。0.5I.E./m1の投与量は、非分別ヘパリンの0.17I.E./m1の投与量に相当する。このように抗凝血性作用はヘパリンのものよりは、著しく低い。

*10

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

C 08 F 18/04
26/00
28/00
246/00

識別記号

F I

C 08 F 18/04
26/00
28/00
246/00

(72) 発明者 ズザンネ ベルマン

ドイツ連邦共和国 デュッセルドルフ イ
ッカースヴァルダー シュトラーセ 7 ※

※ (72) 発明者 アッヒム ブロック

ドイツ連邦共和国 ミュールハイム ヘレ
ーネンシュトラーセ 57